

**BUNDESPUBLIK DEUTSCHLAND**

Rec'd PCT/PTO 10 MAR 2005

**PRIORITY DOCUMENT**  
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH  
 RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 04 NOV 2003

WIPO

PCT

### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

102 42 367.9

**Anmeldetag:**

12. September 2002

**Anmelder/Inhaber:**Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissen-  
schaften eV, München/DE**Bezeichnung:**Thermolabiles Liposom mit geregelter Freigabe-  
temperatur**IPC:**

A 61 K, B 01 J

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
 sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. Juli 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
 Im Auftrag

Stück

# WEICKMANN & WEICKMANN

Patentanwälte  
European Patent Attorneys · European Trademark Attorneys

DIPL.-ING. H. WEICKMANN (bis 31.1.01)  
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN  
DIPL.-CHEM. B. HUBER  
DR.-ING. H. LISKÁ  
DIPL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL  
DIPL.-CHEM. DR. B. BÖHM  
DIPL.-CHEM. DR. W. WEISS  
DIPL.-PHYS. DR. J. TIESMEYER  
DIPL.-PHYS. DR. M. HERZOG  
DIPL.-PHYS. B. RUTTENSPERGER  
DIPL.-PHYS. DR.-ING. V. JORDAN  
DIPL.-CHEM. DR. M. DEY  
DIPL.-FORSTW. DR. J. LACHNIT

Unser Zeichen:  
28764P DE/HBDRwr

Anmelder:  
Max-Planck-Gesellschaft zur  
Förderung der Wissenschaften e.V.  
Hofgartenstraße 8

80539 München

---

Thermolabiles Liposom mit geregelter Freigabetemperatur

---

## **Thermolabiles Liposom mit geregelter Freigabetemperatur**

### **Beschreibung**

5

Die Erfindung betrifft ein thermolabiles Liposom mit geregelter Freigabetemperatur für den Liposomeninhalt, insbesondere ein bei 37 °C in Serum stabiles Liposom mit einer geregelten Freigabetemperatur zwischen 40 und 80 °C.

10

Liposomen sind künstlich gebildete Vesikel aus Lipiddoppelschichten, welche ein wässriges Kompartiment einschließen (Bangham et al., 1965). Ursprünglich noch als Modellsystem für eine Zellmembran genutzt, wurden Liposomen in jüngster Zeit vor allem für den Arzneistofftransport weiterentwickelt. Liposomen können dabei die Verträglichkeit von Wirkstoffen steigern (Senkung der aktiven Toxizität von Amphotericin B durch liposomale Formulierung (AmBisome®) um den Faktor 75 (Proffitt et al., 1991)). Sie eröffnen aber auch die Möglichkeit, Arzneistoffe gezielt in erkranktes Gewebe zu transportieren (Forssen et al., 1992). Nach intravenöser Applikation werden Liposomen hauptsächlich in Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) der Leber und Milz aufgenommen (Gregoriadis und Nerunhun, 1974). Um Liposomen als Arzneistoffträger für Zellen außerhalb des RES nutzen zu können, versuchte man die Zirkulationszeit der Liposomen im Blut zu erhöhen. Vor allem in Tumoren, die häufig sehr gut vaskularisiert sind (Jain, 1996) und deren Gefäße durch geweitete interendotheliale Verbindungen, eine große Anzahl von Fenestrierungen sowie diskontinuierliche Basalmembranen (Murray and Carmichael, 1995) besonders durchlässig sind, würde sich die Aufnahmewahrscheinlichkeit von Liposomen dadurch massiv erhöhen.

30

Ein erstes Problem bei der Verwendung von Liposomen zum Transport von Wirkstoffen oder Markierungsstoffen in Körperflüssigkeiten liegt daher in

der Erhöhung der Zirkulationszeit im Serum. Man hat zwar bereits gefunden, dass durch kovalente Bindung von Methoxypolyethylenglykolen an die Liposomenmembran die frühzeitige Erkennung der Liposomen durch das RES verhindert wird und damit die Zirkulationszeit der Liposomen verbessert werden kann. Neben einer Verbesserung der Zirkulationszeit besteht jedoch auch ein großes Interesse an einer Möglichkeit, durch Temperatureinwirkung eine gezielte Freigabe der Liposomeninhaltsstoffe bei bestimmter Temperatur zu erreichen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Liposom bereitzustellen, welches eine wesentlich verbesserte Halbwertszeit im Serum aufweist, verglichen mit der üblichen Halbwertszeit bekannter Liposomen in der Größenordnung um 4 Stunden, und welches so beschaffen ist, dass der Inhalt der Liposomen bei einer bestimmten Temperatur rasch freigesetzt wird.

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der vorliegenden Erfindung durch ein Liposom mit geregelter Freigabetemperatur für den Liposomeninhalt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Wesentlichen aus mindestens einem Phosphatidylcholin mit einer Hauptumwandlungstemperatur im Bereich von 0 bis 80 °C und mehr als 15 bis 70 Gew.-% Phosphatidyloligoglycerin gebildet ist. Gemäß einem älteren Vorschlag war es lediglich möglich, Liposomen mit einem maximalen Phosphatidyloligoglycerin-Gehalt von 15 Gew.-% zu erhalten. Nunmehr wurde jedoch überraschenderweise gefunden, dass es möglich ist, den Phosphatidyloligoglyceringehalt bis zu 70 % zu erhöhen, sodass der Bereich der erzielbaren Freigabetemperaturen der Liposomen noch mehr erweitert wird, aber vor allem die Halbwertszeiten nochmals verbessert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Liposomen zusätzlich geringere Mengen an

Alkylphosphocholinen, vorzugsweise 10 bis 15 Gew.-%. Geeignete Substanzen sind z.B. Hexadecylphosphocholin, Oleylphosphocholin sowie Etherlysolecithine. Bei den Etherlysolecithinen kann die Hydroxylgruppe in Position 2 des Glycerins methyliert oder frei vorliegen. Bei dieser Ausführungsform gelingt es, die Freisetzung der im Liposom eingeschlossenen Substanzen von etwa 70 % ohne den Gehalt an Alkylphosphocholin auf praktisch 100 % zu erhöhen, was auf eine Beschleunigung der Liposomenöffnung zurückzuführen ist. Des Weiteren weisen die Alkylphosphocholine einen antitumoralen Effekt durch temperaturabhängige Freisetzung aus den Liposomen auf.

Erfindungsgemäß aufgebaute Liposomen weisen wesentlich verbesserte Halbwertszeiten von bis zu mehr als 25 Stunden im Serum auf und können durch geeignete Wahl der Komponenten und Mengen der Komponenten in Abhängigkeit von deren Hauptumwandlungstemperatur den (oder die) Inhaltsstoff(e) bei einer vorbestimmten Temperatur rasch und vollständig freigeben.

Bevorzugt ist das erfindungsgemäße Liposom aus etwa 20 bis 75 Gew.-% Dipalmitoyllecithin (1,2-Dipalmitoylglycero-3-phosphocholin), etwa 10 bis 25 Gew.-% Distearoyllecithin (1,2-Distearoylglycero-3-phosphocholin) und mehr als 15 bis etwa 50 Gew.-% Dipalmitoylphosphoglyceroglycerin zusammengesetzt. Eine solche bevorzugte Zusammensetzung ist bei 37 °C im Serum stabil, gibt jedoch den Inhalt bei Überschreiten einer Temperatur von 40 °C rasch frei.

Eine weitere bevorzugte Zusammensetzung mit verbesserter Freigabe der im Liposom eingeschlossenen Substanzen besteht aus etwa 15 bis 70 Gew.-% Dipalmitoyllecithin, etwa 10 bis 25 Gew.-% Distearoyllecithin und mehr als 15 bis etwa 45 Gew.-% Dipalmitoylphosphoglyceroglycerin.

Die vorstehend genannte bevorzugte Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Liposoms lässt sich für andere Temperaturbereiche maßschneidern durch Wahl von Komponenten mit der jeweils geeigneten Hauptumwandlungstemperatur. In Tabelle 1 sind die  
5 Hauptumwandlungstemperaturen ( $T_M$ ) von Phosphatidylcholinen angegeben, deren Hauptumwandlungstemperaturen im Bereich von 0 bis 80 °C liegen. Die Hauptumwandlungstemperaturen sind wie aus der Tabelle erkennbar, abhängig von der Kettenlänge und der Verteilung über die Positionen 1 und 2 von Glycerol-3-phosphocholin oder über die  
10 Positionen 1 und 3 von Glycerol-2-phosphocholin.

Tabelle 1

$T_M$	Phosphatidylcholin
5 °C	1-Palmitoyl-2-oleoyl-
7 °C	1-Stearoyl-2-oleoyl-
11 °C	1-Palmitoyl-2-lauroyl-
14 °C	1-Beheoyl-2-oleoyl-
17 °C	1-Stearoyl-2-lauroyl-
19 °C	1,3-Dimyristoyl-
23 °C	1,2-Dimyristoyl-
27 °C	1-Palmitoyl-2-myristoyl-
33 °C	1-Stearoyl-2-myristoyl-
37 °C	1-Myristoyl-2-palmitoyl-
39 °C	1,3-Dipalmitoyl-
41 °C	1,2-Dipalmitoyl-
42 °C	1-Myristoyl-2-stearoyl-
46 °C	1-Stearoyl-3-myristoyl-
48 °C	1-Stearoyl-2-palmitoyl-
52 °C	1-Palmitoyl-2-stearoyl-
53 °C	1,3-Distearoyl-
56 °C	1,2-Distearoyl-
66 °C	1,2-Diarachinoyl-
75 °C	1,2-Dibehenoyl-
80 °C	1,2-Dilignoceroyl-

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Werte zeigen, dass durch Verwendung von Fettsäuren mit ungerader Kettenlänge und geeigneter Verteilung über das GlycerinGrundgerüst praktisch jede gewünschte Temperatur im angegebenen Bereich von 0 bis 80 °C eingestellt werden kann.

Der Gehalt an Phosphatidyloligoglycerinen im erfindungsgemäßen Liposom ist essenziell für die erforderliche lange Zirkulationszeit im Serum. Phosphatidyloligoglycerine und ihre Herstellung sind bekannt aus der DE 196 22 224. Bevorzugt wird Dipalmitoylphosphoglyceroglycerin (DPPG2) verwendet.

Die erfindungsgemäßen thermolabilen Liposomen eignen sich hervorragend für die Anwendung auf verschiedenen Gebieten, insbesondere aber im Rahmen der regionalen Tiefenhyperthermie. Die regionale Tiefenhyperthermie, die in Kombination mit systemischer Chemotherapie an spezialisierten klinischen Zentren angewendet wird, bietet sich als ideale Technik für den tumorspezifischen liposomalen Transport und die anschließende Freisetzung eines Arzneistoffs aus der liposomalen Hülle an. So fördert die Hyperthermie zum einen die Extravasation von Liposomen aus Tumorkapillaren in das Interstitium (Gaber et al., 1996). Zum anderen kann durch die Erwärmung eine Freisetzung des Arzneistoffs aus speziellen thermosensitiven Liposomen induziert werden (Magin und Niesman, 1984). Zusätzlich gibt es zahlreiche Hinweise für einen gesteigerten zytotoxischen Effekt von Zytostatika (Hahn et al., 1975) sowie einer Immunmodulation (Aktivierung von NK-Zellen; Multhoff et al., 1999) durch regionale Tiefenhyperthermie.

Die Thermolabilität der erfindungsgemäßen Liposomen wird durch die Phasenumwandlung der Phospholipide innerhalb der Liposomenmembran bedingt. Wird die Phasenumwandlungstemperatur durchlaufen, so kommt es zu einer kurzzeitigen Membranstabilität und anschließenden Freisetzung des liposomalen Inhalts.

Bei der oben erwähnten regionalen Hyperthermie wird der Tumor regional spezifisch überwärmt, sodass die Temperatur über der Grenztemperatur zur Freisetzung des Liposomeninhalts ansteigt. Als Liposomeninhalt kommen hierbei insbesondere in der Onkologie anwendbare Wirkstoffe, wie z.B.



Zytostatika, in Betracht. Jedoch können auch Kontrastmittel, beispielsweise Gadolinium, z.B. Magnevist®, Multihance® oder Omniscan®, Carboxyfluorescein, jodhaltige Kontrastmittel, die sich von Pyridinen oder aromatischen Carbonsäuren ableiten, o.dgl. allein oder zusammen mit  
5 einem Wirkstoff zur Freisetzung gebracht werden. Die temperaturabhängige Freisetzung von Gadolinium aus den Liposomen lässt sich durch eine veränderte T1-Zeit mit Hilfe eines MRT darstellen (0,2 bzw. 1,5 Teslar). Durch Verwendung von Kontrastmitteln, wie Gadolinium, wird eine nicht invasive Thermometrie möglich gemacht, bei der die erreichte Temperatur  
10 durch MRC bestimmt werden kann, die das freigesetzte Gadolinium misst. Bei dieser Anwendung der erfindungsgemäßen Liposomen wird zweckmäßig ein Hyperthermiegerät mit einem MRC-Gerät gekoppelt angewendet. Eine Verwendung von Liposomen mit jodhaltigem Kontrastmittel für die Darstellung in der Computertomographie  
15 (beispielsweise für die Thermoablation von Lebermetastasen) ist auch denkbar.

Eine weitere Anwendungsart für die erfindungsgemäßen Liposomen findet sich in der Augenheilkunde. Bei Einkapselung einer fluoreszierenden  
20 Markierungssubstanz lässt sich z.B. bei einer Laserbehandlung durch Freisetzung des fluoreszierenden Wirkstoffes, wie z.B. Carboxyfluorescein, nachweisen, wo die angestrebte Überwärmung tatsächlich aufgetreten ist.

Analog zu der am Auge erläuterten Einsatzmöglichkeit können daher  
25 erfindungsgemäße Liposomen generell dazu verwendet werden, erreichte Temperaturen nachträglich bestimmbar zu machen, z.B. wenn bestimmte Erhitzungstemperaturen o.dgl. festgestellt werden sollen.

Die erfindungsgemäßen Liposomen bestehen im Wesentlichen aus den  
30 oben angegebenen Substanzen, die bevorzugt in reiner Form vorliegen. Verunreinigungen sollten möglichst gering gehalten werden, insbesondere sollte ein möglichst geringer Cholesteringehalt vorliegen. Bevorzugt werden

Liposomen, die völlig frei von Cholesterin sind, da Cholesterin zu einer Verschmierung der Phasenumwandlungstemperatur führt und damit zu einem zu breiten thermischen Übergangsbereich.

5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen thermolabilen Liposomen erfolgt in üblicher Weise durch Auflösen der Lipide, z.B. in Chloroform oder Chloroform/Wasser/Isopropanol, Abziehen des Lösungsmittels, zweckmäßig im Vakuum im Rotationsverdampfer, Tempern der Lipide mit wässrigen Lösungen der einzukapselnden Inhaltsstoffe bei Temperaturen, 10 die über der Phasenumwandlungstemperatur liegen. Die Dauer dieser Temperungsbehandlung beträgt zweckmäßig 30 bis 60 Minuten, kann jedoch aber auch kürzer oder länger sein. Durch mehrfach wiederholte Einfrier-Auftau-Vorgänge, beispielsweise 2- bis 5-faches Einfrieren und wieder Auftauen, erfolgt eine Homogenisierung. Schließlich wird die 15 erhaltene Lipidsuspension durch eine Membran definierter Porengröße bei einer Temperatur über der Phasenumwandlungstemperatur extrudiert, um die angestrebte Liposomengröße zu erreichen. Als Membran eignen sich beispielsweise Polycarbonatmembranen definierter Porengröße, wie 100 bis 200 nm. Schließlich kann gegebenenfalls nicht eingekapselter 20 Inhaltsstoff abgetrennt werden, beispielsweise durch Säulenchromatographie o.dgl.

Die folgenden Abbildungen und Beispiele erläutern die Erfindung weiter.

25 Abbildung 1 zeigt die erhaltenen Werte der in vitro CF-Freisetzung aus thermolabilen Liposomen.

*Liposomenzusammensetzung:*

DPPG:DSOC:DPPG2 = 3:2:5

Große Stabilität in Gegenwart von Serum bei 37 C (CF-Freisetzung nach 18 30 Stunden < 7 %).

Abbildung 2 zeigt die Beeinflussung der Freisetzungstemperatur von DDPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC-Liposomen durch Variation des Anteils des DSPC auf Kosten von DPPC.

- 5    Abbildung 3 zeigt die Verbesserung der CF-Freisetzung aus DDPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC-Liposomen durch Erhöhung des Anteils an DPPG<sub>2</sub> auf Kosten von DPPC (konstanter Anteil an DSPC mit 20 %).

- 10    Abbildung 4 zeigt die Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) von Liposomen aus 30 Gew.-% DPPG<sub>2</sub>, 20 Gew.-% DSPC und 50 Gew.-% DPPC (mittlere Größe: 175 nm).

### Beispiel 1

a) In der oben beschriebenen Weise werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Liposomen hergestellt.

Tabelle 2

5				
10	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 0 %	DPPC 70 %	
	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 10 %	DPPC 60 %	
	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 50 %	
	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 30 %	DPPC 40 %	
15	DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 0 %	DPPC 90 %	
	DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 10 %	DPPC 80 %	
	DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 20 %	DPPC 70 %	
	DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 30 %	DPPC 60 %	
20	DPPG <sub>2</sub> 0 %	DSPC 20 %	DPPC 80 %	
	DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 20 %	DPPC 70 %	
	DPPG <sub>2</sub> 20 %	DSPC 20 %	DPPC 60 %	
	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 50 %	
	DPPG <sub>2</sub> 40 %	DSPC 20 %	DPPC 40 %	
	DPPG <sub>2</sub> 50 %	DSPC 20 %	DPPC 30 %	
	DPPG <sub>2</sub> 80 %	DSPC 20 %	DPPC 0 %	
25	DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 90 %	
	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 80 %	
	DSPG <sub>2</sub> 30 %		DPPC 70 %	
30	DSPG <sub>3</sub> 10 %		DPPC 90 %	
	DSPG <sub>3</sub> 20 %		DPPC 80 %	
35	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 40 %	1PPC 10 %
	DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 30 %	1PPC 20 %
	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 70 %	1SPC 10 %
	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 60 %	1SPC 20 %
40	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 70 %	Hexadecyl-PC 10 %
	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 60 %	Hexadecyl-PC 20 %
	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 70 %	Octadecyl-PC 10 %
	DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 60 %	Octadecyl-PC 20 %
45	DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 80 %	Et-18 OCH <sub>3</sub> PC 10 %
	DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 70 %	Et-18 OCH <sub>3</sub> PC 20 %
	DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 60 %	Et-18 OCH <sub>3</sub> PC 30 %
50				

Abkürzungen:

DDPC =	1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
DSPC =	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
DPPG <sub>2</sub> =	1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-diglycerin
5 DSPG <sub>2</sub> =	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-diglycerin
DSPG <sub>3</sub> =	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-triglycerin
1PPC =	1-Palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
1SPC =	1-Stearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
Et-18 OCH <sub>3</sub> PC =	1-Octadecyl-2-methyl-glycero-3-phosphocholin

10 Sie enthalten eingekapseltes Carboxyfluorescein. Freies Carboxyfluorescein wurde vorher durch Säulenchromatographie mit Sephadex G75 abgetrennt.

b) Chamber Modell:

15 Zur intravitalmikroskopischen Detektion der Carboxyfluorescein (CF)-Freisetzung aus thermolabilen Liposomen im Hyperthermiefeld eignet sich das Chambermodell des syrischen Hamsters (A-Mel-3-Melanom des syrischen Hamsters). Hierbei wird einem syrischen Goldhamster eine transparente, dorsale Hautkammer implantiert. Nach Implantation der  
20 Hautkammer erfolgt die Implantation von Zellen des A-Mel-3-Melanoms des Hamsters auf das in der Kammer befindliche Subkutangewebe. Innerhalb von wenigen Tagen wächst innerhalb der Rückenhaut des Hamsters ein Tumor von mehreren Millimeter Größe. Die Mikrozirkulation sowie die Fluoreszenzanreicherung innerhalb des Tumors kann mit einem  
25 modifizierten Vitalmikroskop beobachtet werden. Die Tiere erhalten zusätzlich einen zentralen Venenkatheter. Mit Hilfe eines unter der Hautkammer befindlichen Wärmetauschers kann lokal eine Erwärmung des Tumors auf 42 °C erreicht werden. Die Tumortemperatur kann mit Hilfe einer Temperatursonde direkt gemessen werden (Endrich, 1988).

30 Neben der Vitalmikroskopie ist auch das Verfahren der MRT-Messung am Chamber-Modell etabliert (Pahernik et al., 1999). Hierbei können analog zur Mikroskopie MRT-Bilder aufgenommen werden.

Die erhaltenen Werte der in vitro CF-Freisetzung sind in Abbildung 1  
gezeigt. Ferner ist die Beeinflussung der Freisetzungstemperatur von  
DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC-Liposomen durch Variation des Anteils an DSPC auf  
Kosten von DPPC in Abbildung 2 gezeigt. Die Verbesserung der CF-  
5 Freisetzung aus DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC-Liposomen durch Erhöhung des Anteils  
an DPPG<sub>2</sub> auf Kosten von DPPC (konstanter Anteil an DSPC mit 20 %) ist  
in Abbildung 3 gezeigt. Überdies ist eine  
Photonenkorrelationsspektroskopie von DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC-Liposomen in  
Abbildung 4 gezeigt.

10

### Ansprüche

1. Thermolabiles Liposom mit geregelter Freigabetemperatur für den Liposomeninhalt,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

dass es im Wesentlichen aus mindestens einem Phosphatidylcholin mit einer Hauptumwandlungstemperatur im Bereich von 0 bis 80 °C und mehr als 15 bis 70 Gew.-% Phosphatidyloligoglycerin gebildet ist.

2. Liposom nach Anspruch 1,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

dass es mindestens ein Phosphatidylcholin, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 1-Palmitoyl-2-olioylglycero-3-phosphocholin, 1-Stearoyl-2-olioyl-3-phosphocholin, 1-Palmitoyl-2-lauroylglycero-3-phosphocholin, 1-Behenoyl-2-olioylglycero-3-phosphocholin, 1-Stearoyl-2-lauroylglycero-3-phosphocholin, 1,3-Dimyristoylglycero-2-phosphocholin, 1,2-Dimyristoylglycero-3-phosphocholin, 1-Palmitoyl-2-myristoylglycero-3-phosphocholin, 1-Stearoyl-2-myristoylglycero-3-phosphocholin, 1-Myristoyl-2-palmitoylglycero-3-phosphocholin, 1,3-Palmitoylglycero-2-phosphocholin, 1,2-Dipalmitoylglycero-3-phosphocholin, 1-Myristoyl-2-stearoylglycero-3-phosphocholin, 1-Stearoyl-3-myristoylglycero-2-phosphocholin, 1-Stearoyl-2-palmitoylglycero-3-phosphocholin, 1-Palmitoyl-2-stearoylglycero-3-phosphocholin, 1,3-Distearoylglycero-2-phosphocholin, 1,2-Distearoylglycero-3-phosphocholin, 1,2-Diarachinoylglycero-3-phosphocholin, 1,2-Dibehenoylglycero-3-phosphocholin und 1,2-Dilignoceroylglycero-3-phosphocholin, enthält.

3. Liposom nach Anspruch 1 oder 2,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

dass es als Phosphatidyloligoglycerin  
Dipalmitoylphosphoglyceroglycerin enthält.

5 4. Liposom nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es im Wesentlichen aus 20 bis 75 % Dipalmitoyllecithin  
(DPPC), 10 bis 25 % Distearoyllecithin (DSPC) und mehr als 15 bis  
50 % Dipalmitoylphosphoglyceroglycerin (DPPG2) besteht.

10 5. Liposom nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es zusätzlich bis 15 % mindestens eines Alkylphosphocholins  
enthält.

15 6. Liposom nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es 10 bis 15 % mindestens einer der Verbindungen  
Hexadecylphosphocholin, Oleoylphosphocholin oder Etherlysolecithin  
enthält.

20 7. Liposom nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es kein Cholesterin enthält.

25 8. Liposom nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass es einen Wirkstoff oder/und eine Markierungssubstanz enthält.



### **Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein thermolabiles Liposom mit geregelter  
5 Freigabetemperatur für den Liposomeninhalt, insbesondere ein bei 37 °C in  
Serum stabiles Liposom mit einer geregelten Freigabetemperatur zwischen  
40 und 80 °C.

10

wr/ANM/28764PDE/12.09.2002

Abbildung 1

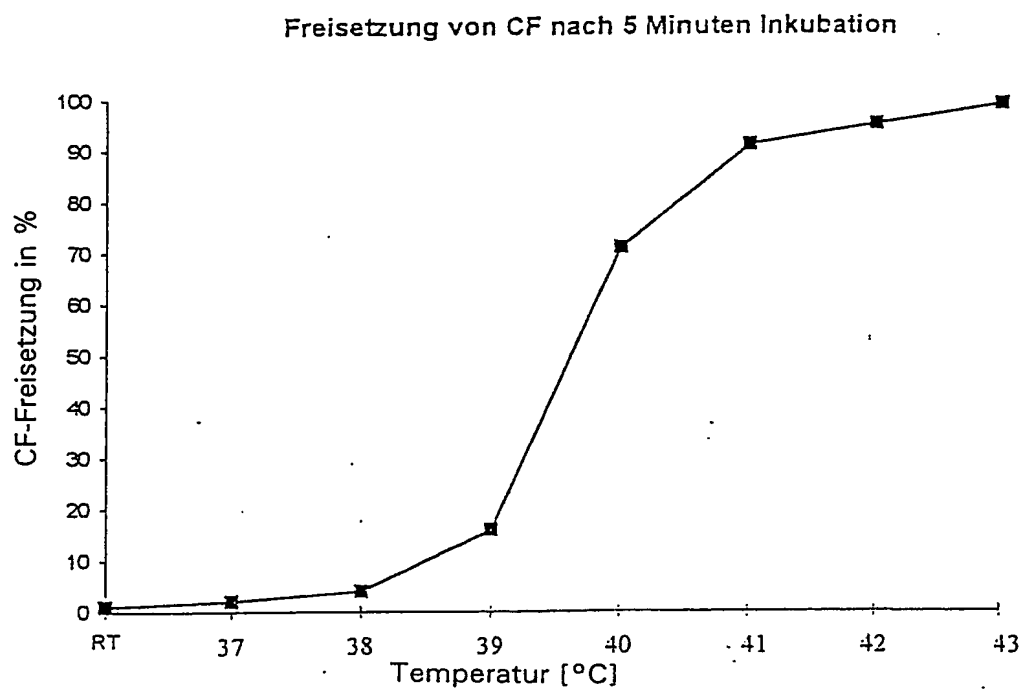


Abbildung 2

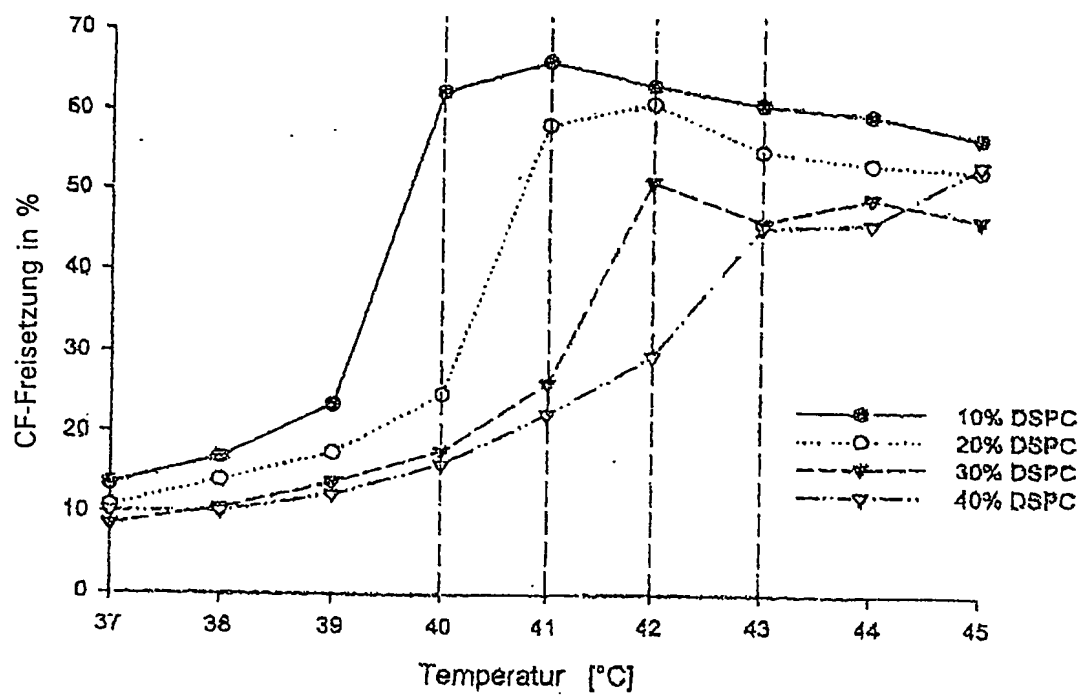
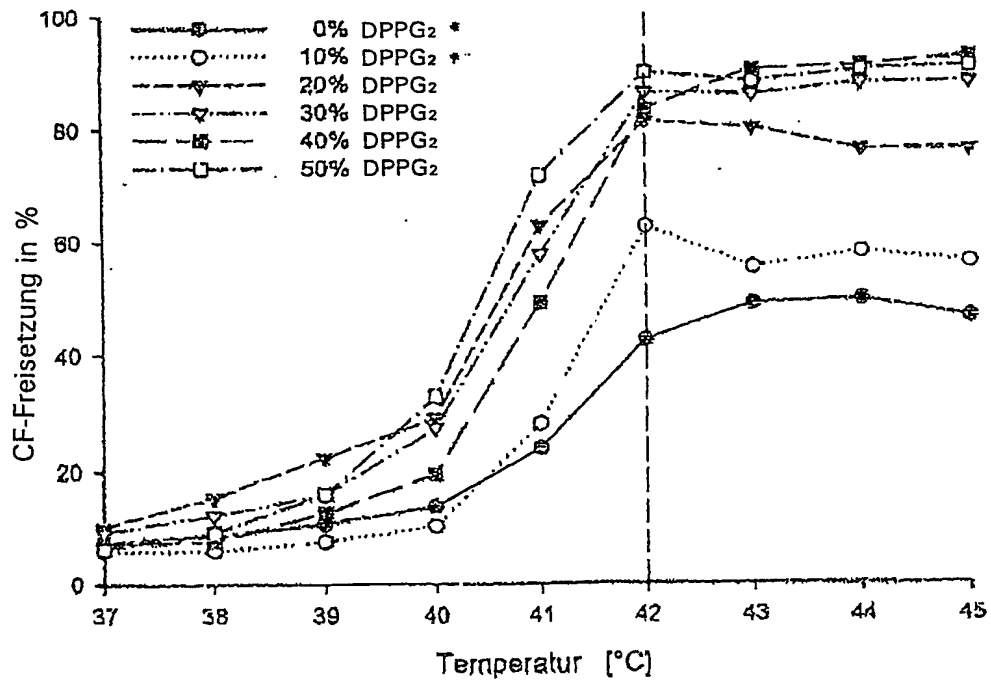


Abbildung 3



\*  $\hat{=}$  Vergleichsbeispiel

Abbildung 4

